

524, 857

Rec'd 18 FEB 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/017954 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/196, 31/5575, 9/48, 47/14, 47/38, A61P 1/00, 13/12, 29/00, 43/00

式会社内 Osaka (JP). 杉下 憲一 (SUGISHITA, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010562

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 21 日 (21.08.2003)

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-241271 2002 年 8 月 22 日 (22.08.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 酒井 芳紀 (SAKAI, Yoshiki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 勝部 伸夫 (KATSUBE, Nobuo) [JP/JP]; 〒913-0032 福井県 坂井郡 三国町山岸テクノポート一丁目 5 番 2 号 小野薬品工業株式会社内 Fukui (JP). 西浦 昭雄 (NISHIURA, Akio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 山本 政信 (YAMAMOTO, Masanobu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT FOR REDUCING SIDE EFFECTS OF DICLOFENAC

(54) 発明の名称: ジクロフェナクの副作用軽減剤

(57) Abstract: Reduction of the side effects of diclofenac or its salt. An agent for reducing the side effects of diclofenac or its salt characterized by containing oroprostil. It is expected that a composition containing diclofenac or its nontoxic salt with oroprostil is comparable or even superior to marketed diclofenac tablets or arthrotec tablets in effects and immediate action while showing little side effects (in particular, digestive disorder, gastric ulcer, diarrhea/vomiting and renal disorder) and exerting excellent antipyretic, analgesic and antiinflammatory effects. By formulating the composition into a preparation of separate package type, the stability of oroprostil can be improved.

(57) 要約: ジクロフェナクまたはその塩の副作用軽減に関する。オルノプロステルを含有することを特徴とするジクロフェナクまたはその塩の副作用軽減剤。ジクロフェナクまたはその非毒性塩とオルノプロステルとの組み合わせからなる配合剤は、市販のジクロフェナク錠およびアースロテック錠に比し、同等以上の効果と速効性が期待でき、副作用(特に消化器障害、胃潰瘍、下痢/嘔吐、および腎障害)が少なく、優れた解熱、鎮痛、消炎剤効果を有する。また、配合剤を分離型製剤にすることにより、オルノプロステルの安定性を向上させることができた。

WO 2004/017954 A1

## 明 細 書

## ジクロフェナクの副作用軽減剤

## 5 技術分野

本発明はオルノプロスチルを含むことを特徴とするジクロフェナクまたはその塩の副作用軽減剤に関し、1製剤中に両成分の有効量を含有する配合剤に関する。

## 10 背景技術

- 従来より、解熱、鎮痛、消炎剤として、非ステロイド性抗炎症剤 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug ; 以下NSAIDと略記する。) が有効であることが知られ、これまで数多くの化合物が上市されてきた。特に、NSAIDは熱性疾患、膠原病、整形外科的疾患などの解熱・鎮痛・抗炎症治療薬、および
- 15 脳血管障害、虚血性心疾患などの循環器系疾患予防薬として長期間投与される機会が増し、高齢化社会の到来とともに使用頻度はますます増加しつつある。NSAIDにおけるこれらの作用機作はアラキドン酸からのプロスタグランジン (PG)  $H_2$  合成経路であるシクロオキシゲナーゼ酵素 (COX) を阻害し、各種PG誘導体 (例えば、 $PGE_2$ 、 $PGI_2$ 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 $TXA_2$
- 20 、 $PGD_2$ 等) の生合成を抑制することにあると言われている。従来COXには、構成型COX-1と誘導型COX-2が存在することが知られていたが、最近構成型のCOX-3が存在し、またCOX-2にも構成型が存在することが提唱されている (ProNAS 99 : 13371, 2002)。従来、代表的なNSAIDとして、例えばジクロフェナク、インドメタシン、アセメタシン、アスピリ
- 25 ン、ロキソプロフェン、イブプロフェン等が知られているが、これらはCOX-1、COX-2およびCOX-3阻害活性において差があり、これらが

各種NSAIDの特徴となっている。例えば、アスピリンはCOX-1およびCOX-3を阻害するが、COX-2阻害作用は弱い。また、アセトアミノフェンはCOX-3を選択的に阻害するものとして見出された。一方、インドメタシンやジクロフェナクはCOX-1、COX-2およびCOX-3  
5 の全てを阻害し、その阻害強度は公知のNSAIDの中でジクロフェナクが最強である（ProNAS 99 : 13926, 2002）。

従来、NSAIDは、消化器において粘膜保護作用を有するPGの生合成（主にPGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>と言われている。）を行うCOX-1を阻害するため、胃粘膜障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃部不快感といった消化器障害（  
10 以下、消化器障害という。）を引き起こすと考えられてきた。この考えに基づいて、選択的COX-2阻害剤は消化器障害の少ない鎮痛・消炎剤として、多くが開発されている。例えば、これらにはセレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム等がある（ProNAS 96 : 7563, 1999）。しかし、最近消化管粘膜内でのCOX-2は潰瘍修復に関与していることが証明され（Gastroenterology 112 : 387-397, 1997）、選択的COX-2阻害剤はH. ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）  
15 、胃酸、エタノール等や残存するCOX-1阻害により粘膜障害が発症した潰瘍病変の治癒を遷延させることが指摘されている。よって、NSAIDにより誘発される消化器障害の発症はCOX-1およびCOX-2両者の抑制が必要であることが示唆されている（Gastroenterology 119 : 706, 2000）。事  
20 実、選択的COX-2阻害剤であるセレコキシブ、ロフェコキシブ等においても消化器障害の発症頻度は、従来の非選択的COX阻害剤（NSAID）に比して少ないが、確実に発症している（Gastroenterology 117 : 776, 1999, Lancet 354 (9196) : 2106, 1999）。また、従来のNSAIDと同様に選択的COX-2阻害剤にも、腎臓でのPG生合成（主にPGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>と言われている。）を阻害して腎血流量を低下させるため、腎障害を増悪化させたりする  
25 という重篤な副作用がある（JPET 298 : 735, 1999）。また、選択的COX-2

阻害剤の長期投与では従来のNSAIDよりも、虚血性心疾患の発生率が高いとの報告がある（JPET 289 : 735, 1999, JAMA 286 : 954, 2001）。NSAIDによる消化器障害は多くの薬剤の中で最も頻度の高い副作用とされており、例えば、日本リウマチ財団が行った疫学調査（リウマチ 31(1) : 96-111, 1991）でも、NSAID服用中の関節リウマチ患者1,008例中62.2%になんらかの消化管障害が内視鏡観察で見出された。特にその41%が無症状であったことは治療上問題となっている。

一方PGは、生体の種々の組織から分泌される生理活性物質である。その作用は、血流増加作用、血小板凝集抑制作用、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用（サイトプロテクション作用）、子宮収縮作用など広範囲にわたり、PG誘導体の幾つかは抗潰瘍剤として既に上市されている（例えば、オルノプロスチル、ミソプロストール、エンプロスチル等）。

従来から、NSAIDの有する消化器障害を軽減する目的で、PG誘導体を用いることが試みられている。例えば、インドメタシンとオルノプロスチル、アセメタシンとオルノプロスチルとを併用投与すると、NSAIDの単独投与に比して消化器障害が軽減されたことが報告されている（Progress in Medicine 9(7) : 183-190, 1989）。WO02/066030号明細書にはジクロフェナクナトリウムとオルノプロスチルの組み合わせが記載されている。また、NSAID誘発胃潰瘍に対するミソプロストールの効果を検討した結果、胃潰瘍の発生は抑制されるが、さまざまな消化器系の副作用が同時に多発し、特に下痢の頻度が多いことが報告されている（Ann Intern Med 119(4) : 257, 1993）。

また、最近では、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する配合剤（アースロテック錠：商品名）が開発され、欧米では既に上市されている。しかしながら、このようなNSAIDとPG誘導体との組み合わせは、解熱、鎮痛、消炎作用または消化器障害の軽減作用が十分でなかったり

- 、PGの副作用（下痢、腹痛、腹部膨満感、消化不良、悪心、嘔吐等）が発生したりするため、十分に満足できる組み合わせとはいえない。例えば、先述したジクロフェナクナトリウムとミソプロストールを含有する配合剤の投与では、ジクロフェナクナトリウム単独投与に比してPGの副作用（下痢、
- 5 軟便、腹痛、腹部膨満感、食欲不振、消化不良、悪心、嘔気、嘔吐等）が多発したことが上記配合剤の添付文書に記載されている。また、この配合剤はミソプロストールを外層にし、内層には腸溶状のジクロフェナクナトリウム製剤を含有する2層性製剤であるが、ジクロフェナクナトリウムが腸溶製剤であるため、その鎮痛作用において即効性はない。
- 10 以上のことから、最強のCOX-1、COX-2、およびCOX-3阻害作用を有するジクロフェナクまたはその塩とPG誘導体の組み合わせにおいて、ジクロフェナクまたはその塩の効果を保持しつつ、消化器障害や腎障害等の副作用をより効果的に軽減し、かつPG誘導体の下痢・嘔吐等の副作用も軽減する新規の組み合わせが強く切望されている。また、ジクロフェナク
- 15 またはその塩とPG誘導体を別々に服用することは、患者にとっては、飲み忘れ、一方の過多または過小服用等の負担が発生するため、患者の負担を減らすためにも1剤で服用可能な配合剤の開発が切望されている。また、ジクロフェナクまたはその塩とPG誘導体を1製剤中に含有した場合、PG誘導体の安定性が損なわれる可能性もあり、PG誘導体が安定である配合剤設計も
- 20 望まれている。また、配合剤の服用において患者のコンプライアンスを改善するために、より小型の配合剤の開発も望まれている。

#### 発明の開示

- 従って、本発明の目的は、ジクロフェナクまたはその塩およびPG誘導体の副作用を軽減し、かつPG誘導体が安定である新規配合剤を提供すること
- 25 にある。

前記課題に鑑み、本発明者らは鋭意検討を行った結果、ジクロフェナクまたはその塩およびオルノプロスチルを組み合わせることにより、ジクロフェナクまたはその塩の効果を保持し、かつジクロフェナクまたはその塩の消化器障害および腎障害等の副作用が軽減されることを見出し、かつジクロフェナクナトリウムおよびオルノプロスチルを含有する配合剤において、両成分が接触しないような以下に示す製剤設計を行うことにより、オルノプロスチルが非常に安定になることを見出し、発明を完成した。また、オルノプロスチルを含有する小型シームレスカプセル剤とジクロフェナクまたはその塩および賦形剤からなる顆粒剤を組み合わせることにより、溶出性や安定性を維持しつつ配合剤の小型化が可能になることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- (1) オルノプロスチルを有効成分として含有することを特徴とするジクロフェナクまたはその塩の副作用軽減剤、
- (2) 副作用が消化器障害である前記 1 記載の副作用軽減剤、
- 15 (3) オルノプロスチルの有効量およびジクロフェナクまたはその塩の有効量を含有する配合剤である前記 1 記載の副作用軽減剤、
- (4) オルノプロスチルの有効量が生物学的触媒量である前記 3 記載の副作用軽減剤、
- (5) オルノプロスチルの生物学的触媒量がジクロフェナクまたはその塩の  
20 1 質量部に対して、10 万分の 1 から 1000 分の 1 である前記 4 記載の副作用軽減剤、
- (6) ジクロフェナクナトリウムを約 25 mg 含有し、かつオルノプロスチルを約 5  $\mu$ g 含有する前記 3 記載の副作用軽減剤、
- (7) 少なくとも 1 個以上の、オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有  
25 する小型軟カプセル剤 (A)、およびジクロフェナクまたはその塩および賦形剤からなる製剤組成物 (D-1) を含有する 1 つの固形剤である前記 3 記

載の副作用軽減剤、

(8) 固形剤が硬カプセル剤である前記7記載の副作用軽減剤、

(9) 小型軟カプセル剤(A) 100質量%に対して、油性溶液基剤を40  
～95質量%含有し、製剤組成物(D-1) 100質量%に対して賦形剤を

5 20～95質量%含有する前記8記載の副作用軽減剤、

(10) 小型軟カプセル剤(A) の数が1から400個である前記8記載の  
副作用軽減剤、

(11) 小型軟カプセル剤(A) の数が1または2個である前記8記載の副  
作用軽減剤、

10 (12) 小型軟カプセル剤(A) の外径が0.1mmから2mmである前記1  
0記載の副作用軽減剤、

(13) 小型軟カプセル剤(A) の外径が2mmから6mmである前記11  
記載の副作用軽減剤、

(14) 油性溶液基剤が中鎖脂肪酸トリグリセリドである前記7記載の副作  
15 用軽減剤、

(15) 中鎖脂肪酸トリグリセリドがトリカプリリンである前記14記載の  
副作用軽減剤、

(16) 賦形剤が糖類、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースから選  
択される1種または2種以上である前記7記載の副作用軽減剤、

20 (17) 製剤組成物(D-1) が顆粒剤である前記7記載の副作用軽減剤、

(18) 顆粒剤の平均粒子径が約200 $\mu$ m～600 $\mu$ mである前記17記  
載の副作用軽減剤、

(19) 固形剤が錠剤である前記7記載の副作用軽減剤、

(20) 少なくとも1個以上の、オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含  
25 有する小型軟カプセル剤(A)、および少なくとも1個以上の、ジクロフェ  
ナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤(C)を

含有する 1 つの固形剤である前記 3 記載の副作用軽減剤、

(21) 固形剤が硬カプセル剤である前記 20 記載の副作用軽減剤、

(22) 軟カプセル剤 (A) に含まれる油性溶液基剤がトリカプリリンであり、軟カプセル剤 (C) に含まれる油性溶液基剤が中鎖脂肪酸トリグリセリ

5 ドである前記 20 記載の副作用軽減剤、

(23) 固形剤が錠剤である前記 20 記載の副作用軽減剤、

(24) オルノプロスチルおよび油性溶液基剤からなる製剤組成物 (B)、および少なくとも 1 個以上の、ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤 (C) を含有する 1 つの固形剤である前記

10 3 記載の副作用軽減剤、

(25) 固形剤が硬カプセル剤である前記 24 記載の副作用軽減剤、

(26) 固形剤が軟カプセル剤である前記 24 記載の副作用軽減剤、

(27) 少なくとも 1 個以上、のオルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤 (A)、およびジクロフェナクまたはその塩および  
15 油性溶液基剤からなる製剤組成物 (D-2) を含有する 1 つの固形剤である前記 3 記載の副作用軽減剤、

(28) 固形剤が軟カプセル剤である前記 27 記載の副作用軽減剤、

(29) 固形剤が硬カプセル剤である前記 27 記載の副作用軽減剤、

(30) ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜で、オルノ  
20 プロスチルおよび油性溶液基剤を含有する製剤組成物 (B) を被覆してなる軟カプセル剤である前記 3 記載の副作用軽減剤、

(31) オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜で、ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤からなる製剤組成物 (D-2) を被覆してなる軟カプセル剤である前記 3 記載の副作用軽減剤、

25 (32) 少なくとも 1 個以上の、オルノプロスチルおよび 40~95 質量% の油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤 (A-1)、およびジクロフェ



ナクまたはその塩および20～95質量%の賦形剤からなる製剤組成物（D-3）を含有する硬カプセル剤であって、ジクロフェナクまたはその塩の消化器障害を軽減するための硬カプセル副作用軽減剤、および

- （33）油性溶液基剤がトリカプリリンであって、賦形剤が糖類、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースから選択される1種または2種以上である前記32記載の硬カプセル副作用軽減剤に関する。

本発明において、ジクロフェナクとは{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}酢酸であり、ジクロフェナクの塩としては、薬理的に許容されるものすべてが含まれる。

- 10 薬理的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（例えば、テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（例えば、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩
- 15 （例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）またはそれらの混合物が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物
- 20 のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。

適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

ジクロフェナクの塩として好ましくは、ナトリウム塩（ジクロフェナクナ  
5 トリウム）である。

本発明に用いられるオルノプロスチルとしては、オルノプロスチル自身（17 S, 20-ジメチルー6-オキソープロスタグランジンE 1メチルエステル）またはその、 $\alpha$ -、 $\beta$ -または $\gamma$ -シクロデキストリン包接化合物が含まれるが、好ましくはオルノプロスチル自身である。

10 本発明の製剤はジクロフェナクまたはその塩を含有するため、解熱、鎮痛、消炎作用を有し、例えば、関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱髄炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み・炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後  
15 陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（例えば、感冒、かぜ症候群、咽・喉頭炎等）等の治療および／または予防剤として用いることができる。

オルノプロスチルの消化管内での放出時期をジクロフェナクまたはその塩のそれより早くするか、または両者を同時にすることによって、有効性を減  
20 弱させることなく、消化器障害の出現、腎障害の増悪化を大きく抑えることができる。すなわち、本発明の製剤を投与後、オルノプロスチルを放出した後または放出と同時に、ジクロフェナクまたはその塩が放出するような放出パターンを示すように製剤化したものを使用することが好ましい。さらに、オルノプロスチル、ジクロフェナクまたはその塩ともに同じ部位で放出する  
25 ことが好ましく、特に共に胃で放出することが好ましい。本発明の製剤としては、1製剤中にオルノプロスチルおよびジクロフェナクまたはその塩を含

有する配合剤が好ましい。

本発明の配合剤として分離型製剤が挙げられる。分離型製剤とは、ジクロフェナクまたはその塩とオルノプロスチルを直接接触しないように製剤設計したものである。

5 本発明の分離型製剤としては、例えば

1) 以下の、少なくとも1個以上の(A)、および(D)を含有する1つの硬カプセル剤、

2) 以下の、少なくとも1個以上の(A) および少なくとも1個以上の(C)を含有する1つの硬カプセル剤、

10 3) 以下の(B) および少なくとも1個以上の(C)を含有する1つの硬カプセル剤、

4) 以下の、少なくとも1個以上の(A)、および(D)を含有する1つの軟カプセル剤、

15 5) 以下の(B) および少なくとも1個以上の(C)を含有する1つの軟カプセル剤、

6) ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜で以下の(B)を被覆してなる軟カプセル剤、

7) オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜で以下の(D)を被覆してなる軟カプセル剤、

20 8) 以下の、少なくとも1個以上の(A)、および(D)を含有する1つの錠剤、

9) 以下の、少なくとも1個以上の(A) および少なくとも1個以上の(C)を含有する1つの錠剤等が挙げられる。

25 分離型製剤としては、少なくとも1個以上の(A) および(D)を含有する1つの硬カプセル剤が好ましい。

(A):オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤、

(B) : オルノプロスチルおよび油性溶液基剤からなる製剤組成物、

(C) : ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤、

(D) : ジクロフェナクまたはその塩からなる製剤組成物。

- 5 本発明において、軟カプセル剤とはゼラチン皮膜に、例えば液状、懸濁状の内用液を充填したものであり、打ち抜き法（例えば、ロータリー法、平板法等）で製造したもの（例えば、オーバル（oval）型、ラウンド（round）型、サボジトリー（suppository）型、オブロング（oblong）型、チューブ（tube）型等）や滴下法（例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズル法等）で製造したもの（シームレスカプセル）が含まれる。

軟カプセルのゼラチン皮膜はゼラチンを基剤とし、必要に応じて可塑剤を配合してもよい。

- ゼラチンとしては、例えばアルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、酵素処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が挙げられ、一種あるいは二種以上適宜配合して用いることができる。

可塑剤としては、例えば濃グリセリン、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類等が挙げられ、一種あるいは二種以上適宜配合して用いることができる。

- 20 ゼラチン、可塑剤の種類および配合比は目的とする軟カプセルの大きさ、形状等を考慮して適宜選択できる。また必要に応じて着色剤、防腐剤等を配合することができる。

剤皮の厚さは軟カプセル剤が十分な強度を保持し、かつ投与した際に適当な時期に崩壊し、有効成分を放出できる厚さであればよい。

- 25 硬カプセル剤とは、例えばゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセル、プルランカプセル、ポリビニルアルコール

ル（PVA）カプセルに薬剤を充填したものである。硬カプセルのサイズとしては000号～5号までが挙げられ、服用が容易になるように2号～5号カプセルが好ましく、より好ましくは4号カプセルである。

- 上記（A）の「オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤」における油性溶液基剤としては、軟カプセル剤を製造可能でオルノプロスチルの安定性を損なわないものであればよい。例えば、シソ油、米胚芽油、小麦胚芽油、大豆油、ナタネ油、ハッカ油、ヒマワリ油、ヤシ油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、サフラワー油、ゴマ油、綿実油、パーム油、オリーブ油、ヒマシ油、魚油、イカ油、鯨油、牛脂、豚脂、蛇油、プロピレ
- 10   ングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）、トリカプリリン、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート80等が挙げられ、これらの一種あるいは二種以上を適宜配合して用いてもよい。
- 15   油性溶液基剤として好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）またはトリカプリリンである。中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）とは、脂肪酸の炭素鎖長が4～10である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするものをいう。グリセリド中の脂肪酸部分はカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異な
- 20   っていてもよい。例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン等が挙げられる。好ましくはトリカプリリン、トリカプリンであり、より好ましくはトリカプリリンである。また、必要に応じて高粘度添加剤を一種あるいは二種以上適宜配合してもよい。高粘度添加剤は、液漏れ防止や均一にカプセルに充填するために用いられるものであればよく、例え
- 25   ば、ワックス（例えば、カスターワックス、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、米糠ロウ等）、カカオ脂、硬化油、大豆油不けん化物、大豆

硬化油等が挙げられる。

(A) の小型軟カプセル剤の大きさ、形状、数量は、(A) の小型軟カプセル剤を含有する硬カプセル、軟カプセル、錠剤等の大きさや形状等を考慮して適宜選択できる。小型軟カプセル剤の大きさ (外径) としては約 0.5mm  
5 から約 8 mm が好ましく、より好ましくは約 1 mm から約 7 mm、さらに好ましくは約 2 mm から約 6 mm、さらに好ましくは約 2 mm から約 4 mm である。

本剤を投与した際、(A) の胃内での分散性や即効性をより高めるためには、小型軟カプセル剤の数量を多くすることが好ましい。小型軟カプセルとしてはシームレスカプセルが好ましく、シームレスカプセルの外径としては約 0.1mm から 4 mm が好ましく、より好ましくは約 0.1mm から 2 mm である。小型軟カプセル剤の数量としては、例えば、1 個から 400 個が挙げられる。小型軟カプセル剤の外径が小さい場合の小型軟カプセル剤の数量として好ましくは 10 個から 400 個であり、より好ましくは 20 個から 100  
15 個であり、さらに好ましくは 30 個から 50 個である。また、小型軟カプセル剤の外径が比較的大きい場合の小型軟カプセル剤の数量として好ましくは 1 個から 20 個であり、より好ましくは 1 個から 10 個であり、さらに好ましくは 1 個から 2 個である。(A) の小型軟カプセル剤がシームレスカプセル剤である場合、100 質量% に対する小型軟カプセル剤皮の質量% として  
20 好ましくは約 5 ~ 60 % であり、より好ましくは約 10 ~ 50 % であり、さらに好ましくは 20 ~ 45 % である。(A) の小型軟カプセル剤 100 質量% に対する油性溶液基剤の質量% は好ましくは 40 ~ 95 %、より好ましくは 50 ~ 90 %、さらに好ましくは 55 ~ 80 % である。。

上記 (B) の「オルノプロスチルおよび油性溶液基剤からなる製剤組成物」  
25 としては、例えばオルノプロスチルを油性溶液基剤に溶解もしくは懸濁したものが挙げられる。油性溶液基剤としては、オルノプロスチルの安定性を損

なわないものであればよい。例えば、シソ油、米胚芽油、小麦胚芽油、大豆油、ナタネ油、ハッカ油、ヒマワリ油、ヤシ油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、サフラワー油、ゴマ油、綿実油、パーム油、オリーブ油、ヒマシ油、魚油、イカ油、鯨油、牛脂、豚脂、蛇油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、  
5 テル、エステル化トウモロコシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、トリカプリリン、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート 80 等が挙げられ、これらの一種あるいは二種以上を適宜配合して用いてもよい。

油性溶液基剤として好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) またはトリカプリリンである。中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) とは、脂肪酸の炭素鎖長が 4 ~ 10 である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするものをいう。グリセリド中の脂肪酸部分はカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異な  
10 っているもよい。例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、トリラウリン等が挙げられる。好ましくはトリカプリリン、トリカプリンであり、より好ましくはトリカプリリンである。また、必要に応じて高粘度添加剤を一種あるいは二種以上適宜配合してもよい。高粘度添加剤は、液漏れ防止や均一にカプセルに充填するために用いられるものであればよく、例  
15 えば、ワックス (例えば、カスターワックス、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、米糠ロウ等)、カカオ脂、硬化油、大豆油不けん化物、大豆硬化油等が挙げられる。  
20

上記 (C) の「ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤」における油性溶液基剤としては、軟カプセル剤を製造可能でジクロフェナクの安定性を損なわないものであればよい。例えば、シ  
25 ソ油、米胚芽油、小麦胚芽油、大豆油、ナタネ油、ハッカ油、ヒマワリ油、ヤシ油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、サフラワー油、ゴマ油、綿実油、

パーム油、オリーブ油、ヒマシ油、魚油、イカ油、鯨油、牛脂、豚脂、蛇油、  
プロピレングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、サフラ  
ワー油脂肪酸、硬化油、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT)、トリカプリ  
リン、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソル  
5 ベート 80、ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらの一種あるいは  
二種以上を適宜配合して用いてもよい。

油性溶液基剤として好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) ま  
たはトリカプリリンである。中鎖脂肪酸トリグリセリド (MCT) とは、脂  
10 肪酸の炭素鎖長が 4 ~ 10 である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするもの  
をいう。グリセリド中の脂肪酸部分はカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、  
ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異な  
っていてもよい。例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、  
トリラウリン等が挙げられる。また、必要に応じて高粘度添加剤を一種ある  
いは二種以上適宜配合してもよい。高粘度添加剤は、液漏れ防止や均一にカ  
15 プセルに充填するために用いられるものであればよく、例えば、ワックス (例  
えば、カスターワックス、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、米  
糠ロウ等)、カカオ脂、硬化油、大豆油不けん化物、大豆硬化油等が挙げら  
れる。(C) の小型軟カプセル剤の大きさ、形状、数量は、(C) の小型軟  
カプセル剤を含有する硬カプセル、軟カプセル、錠剤等の大きさや形状等を  
20 考慮して適宜選択できる。小型軟カプセル剤の大きさ (外径) としては約 0.5  
mm から約 8 mm が好ましく、より好ましくは約 1 mm から約 7 mm、さら  
に好ましくは約 2 mm から約 6 mm、さらに好ましくは約 2 mm から約 4 m  
m である。小型軟カプセル剤の数量としては、例えば、1 個から 400 個が  
挙げられる。小型軟カプセル剤の外径が小さい場合の小型軟カプセル剤の数  
25 量として好ましくは 10 個から 400 個であり、より好ましくは 20 個から  
100 個であり、さらに好ましくは 30 個から 50 個である。また、小型軟



カプセル剤の外径が比較的大きい場合の小型軟カプセル剤の数量として好ましくは1個から20個であり、より好ましくは1個から10個であり、さらに好ましくは1個から2個である。(C)の小型軟カプセル剤100質量%に対する小型軟カプセル剤皮の質量%として好ましくは約20~70%であり、より好ましくは約30~60%であり、さらに好ましくは約40~50%である。(C)の小型軟カプセル剤100質量%に対する油性溶液基剤の質量%は好ましくは30~80%、より好ましくは40~70%、さらに好ましくは50~60%である。

上記(D)の「ジクロフェナクまたはその塩からなる製剤組成物」としては、例えばジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物や(D-2)ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤からなる製剤組成物等が挙げられる。また、ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物は散剤、細粒剤、顆粒剤の形態をとってもよく、顆粒剤が好ましい。(D-2)のジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤からなる製剤組成物における油性溶液基剤としては、ジクロフェナクまたはその塩の安定性を損なわないものであればよく、例えば、シソ油、米胚芽油、小麦胚芽油、大豆油、ナタネ油、ハッカ油、ヒマワリ油、ヤシ油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、サフラワー油、ゴマ油、綿実油、パーム油、オリーブ油、ヒマシ油、魚油、イカ油、鯨油、牛脂、豚脂、蛇油、プロピレングリコール脂肪酸エステル、エステル化トウモロコシ油、サフラワー油脂肪酸、硬化油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、トリカプリリン、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール等が挙げられ、これらの一種あるいは二種以上適宜配合して用いてもよい。

油性溶液基剤として好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)またはトリカプリリンである。中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)とは、脂

- 脂肪酸の炭素鎖長が4～10である脂肪酸トリグリセリドを主成分とするものをいう。グリセリド中の脂肪酸部分はカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等のものであり、脂肪酸部分はすべて同一であってもよいし異なっているもよい。例えば、トリカプロイン、トリカプリリン、トリカプリン、
- 5    トリラウリン等が挙げられる。

- また、必要に応じて高粘度添加剤を一種あるいは二種以上適宜配合してもよい。高粘度添加剤は、液漏れ防止や均一にカプセルに充填するために用いられるものであればよく、例えば、ワックス（例えば、カスターワックス、サラシミツロウ、ミツロウ、カルナウバロウ、米糠ロウ等）、カカオ脂、硬化油、大豆油不けん化物、大豆硬化油等が挙げられる。ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物における添加剤としては、例えば、
- 10    1種または2種以上の賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、界面活性剤、香料、滑沢剤、着色剤、抗酸化剤、隠蔽剤、静電気防止剤、流動化剤、湿潤剤等を適宜配合したものが挙げられる。

- 15    賦形剤としては、例えば、糖類（例えば、ぶどう糖、果糖、麦芽糖、乳糖（ラクトース）、異性化乳糖（ラクチュロース）、還元乳糖（ラクチトール）、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、キシリトール、パラチノース等）、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース（例えば、
- 20    アビセル、セオラス等）、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム等が挙げられる。

- 結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ポリビニルピロリドン（例えば、コリドン25）、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセル
- 25    ロースナトリウム、部分 $\alpha$ 化デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチン等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチ、トウモロコシデンプン等が挙げられる。

- 5 矯味剤としては、例えば白糖、D-ソルビトール、キシリトール、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウム等が挙げられる。

- 10 界面活性剤としては、例えばポリソルベート（ポリソルベート80など）、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合物、ラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

香料としては、例えばレモン油、オレンジ油、メントール、はっか油等が挙げられる。

- 15 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

着色剤としては、例えば酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄等が挙げられる。

- 20 抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウム、ビタミンE等が挙げられる。

隠蔽剤としては、例えば酸化チタン等が挙げられる。

静電気防止剤としては、例えばタルク、酸化チタン等が挙げられる。

- 流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、タルク、含水二酸化ケイ素等  
25 が挙げられる。

湿潤剤としては、例えばポリソルベート80、ラウリル酸硫酸ナトリウム、

シヨ糖脂肪酸エステル、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）等が挙げられる。

添加剤として好ましくは、1種または2種以上の賦形剤や結合剤を適宜配合したものであり、賦形剤として好ましくは糖類、トウモロコシデンプン、  
5 結晶セルロース、または無水リン酸カルシウムであり、糖類として好ましくは乳糖、D-マンニトール、エリスリトール、またはキシリトールである。  
また、結合剤として好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはポリビニルアルコールである。

ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物として好ま  
10 しくは（D-1）ジクロフェナクまたはその塩および賦形剤からなる製剤組成物である。

ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物は、散剤、  
細粒剤、顆粒剤の形態を取ってもよく、好ましい形態は顆粒剤である。

本発明製剤の小型化や溶出性において、顆粒剤の平均粒子径としては50  
15  $\mu\text{m}$ から1500 $\mu\text{m}$ が好ましく、より好ましくは200 $\mu\text{m}$ から600 $\mu\text{m}$ である。（D-1）の製剤組成物の顆粒剤のかさ密度としては約0.4g/ $\text{m}^3$ から0.9g/ $\text{m}^3$ が好ましく、より好ましくは0.5g/ $\text{m}^3$ から0.8g/ $\text{m}^3$ である。（D-1）の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%は、好ま  
しくは20～95%、より好ましくは30～90%、さらに好ましくは50  
20 ～85%である。

（A）の「オルノプロステルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤」および（C）の「ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を  
含有する小型軟カプセル剤」は、公知の方法に準じて製造することができ、  
例えば、有効成分を油性溶液基剤に溶解または分散し、さらに必要に応じて  
25 高粘度添加剤を加えた後、打ち抜き法（例えば、ロータリー法、平板法等）  
や滴下法（例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズ

ル法等)などの連続式軟カプセル製造装置を用いて、得られた処方液をゼラチン皮膜に充填することにより、行うことができる。「ジクロフェナクまたはその塩および糖類からなる製剤組成物」の散剤、細粒剤、顆粒剤は公知の造粒法により製造することができるし、造粒せず単に添加剤と混合すること  
5 によっても製造することができる。造粒法の例としては、攪拌造粒法、流動層造粒法、乾式造粒法、転動攪拌流動層造粒法等が挙げられる。

「少なくとも1個以上の(A)および(D)を含有する1つの硬カプセル剤」における硬カプセルのサイズとしては2号から5号が好ましく、より好ましくは3号または4号カプセルであり、(A)の軟カプセル剤はシームレスカプセル剤が好ましく、かつそのシームレスカプセル剤の外径は好ましくは約0.1mm~6mmである。シームレスカプセル剤100質量%に対するシームレスカプセル剤皮の質量%として好ましくは約5~60%であり、より好ましくは約10~50%であり、さらに好ましくは20~45%であり、シームレスカプセル剤100質量%に対する油性溶液基剤の質量%は好ましくは40~95%、より好ましくは50~90%、さらに好ましくは55~80%である。(D)のジクロフェナクまたはその塩からなる製剤組成物は、好ましくは(D-1)ジクロフェナクまたはその塩および賦形剤からなる製剤組成物である。賦形剤として好ましくは糖類、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、または無水リン酸カルシウムであり、糖類として好ましくは乳糖、D-マンニトール、エリスリトール、またはキシリトールである。(D-1)の製剤組成物は顆粒剤が好ましく、顆粒剤の平均粒子径としては50μmから1500μmが好ましく、より好ましくは200μmから600μmである。(D-1)の製剤組成物の顆粒剤のかさ密度としては約0.4g/mlから0.9g/mlが好ましく、より好ましくは0.5g/mlから0.8g/mlである。(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%は好ましくは20~95%、より好ましくは30~90%、さらに好ましくは50~

- 85%である。また、硬カプセルのサイズが0号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として好ましくは70~95%であり、より好ましくは80~95%である。硬カプセルのサイズが1号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として
- 5 好ましくは50~95%であり、より好ましくは80~95%である。硬カプセルのサイズが2号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として好ましくは40~95%であり、より好ましくは75~95%である。硬カプセルのサイズが3号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として好ましくは20~90%で
- 10 あり、より好ましくは70~90%である。硬カプセルのサイズが4号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として好ましくは20~90%であり、より好ましくは50~85%である。硬カプセルのサイズが5号の場合、(D-1)の製剤組成物100質量%に対する賦形剤の質量%として好ましくは20~80%であり、より好ましくは50
- 15 ~75%である。

- 「少なくとも1個以上の(A)および(D)を含有する1つの硬カプセル剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば、成分(A)、(D)、さらに必要に応じて添加剤を硬カプセルにカプセル充填機を用いて充填し、さらに必要に応じてカプセル結合部分をシールすることにより、目的とする
- 20 硬カプセル剤が得られる。

- 「少なくとも1個以上の(A)および(C)を含有する1つの硬カプセル剤」における硬カプセルのサイズとしては2号から5号が好ましく、より好ましくは4号カプセルである。「少なくとも1個以上の(A)および(C)を含有する1つの硬カプセル剤」は公知の方法に準じて製造することができ、
- 25 例えば、成分(A)、(C)、さらに必要に応じて添加剤を硬カプセルにカプセル充填機を用いて充填し、さらに必要に応じてカプセル結合部分をシー

ルすることにより、目的とする硬カプセル剤が得られる。

「(B) および少なくとも 1 個以上の (C) を含有する 1 つの硬カプセル剤」における硬カプセルのサイズとしては 2 号から 5 号が好ましく、より好ましくは 4 号カプセルである。「成分 (B) および (C) を含有する硬カプセル剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば、成分 (B)、

5 (C)、さらに必要に応じて添加剤を硬カプセルにカプセル充填機を用いて充填し、さらに必要に応じてカプセル結合部分をシールすることにより、目的とする硬カプセル剤が得られる。

「少なくとも 1 個以上の (A) および (D) を含有する 1 つの軟カプセル剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば、打ち抜き法（例えば、ロータリー法、平板法等）や滴下法（例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズル法等）などの連続式軟カプセル製造装置を用いて行うことができる。

10

「(B) および少なくとも 1 個以上の (C) を含有する 1 つの軟カプセル剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば、打ち抜き法（例えば、ロータリー法、平板法等）や滴下法（例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズル法等）などの連続式軟カプセル製造装置を用いて行うことができる。

15

「ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜で (B) を被覆してなる軟カプセル剤」において、ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜としては、例えばゼラチン皮膜にジクロフェナクまたはその塩を混合したものが挙げられる。ゼラチン皮膜はジクロフェナクまたはその塩の安定性を損なわないものであればよく、例えばアルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、酵素処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が挙げられ、一種

20

25 あるいは二種以上適宜配合して用いることができ、さらに必要に応じて 1 種または 2 種以上の可塑剤を適宜配合してもよい。

可塑剤としては、例えば濃グリセリン、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類等が挙げられる。

- 5     ゼラチン、可塑剤の種類および配合比は目的とする軟カプセルの大きさ、形状等を考慮して適宜選択できる。また必要に応じて着色剤、防腐剤等を配合することができる。剤皮の厚さは軟カプセル剤が十分な強度を保持し、かつ投与した際に適当な時期に崩壊し、有効成分を放出できる厚さであればよく、ジクロフェナクまたはその塩とオルノプロスチルの分離能を更に高める
- 10   ために、二層以上の多層になっていてもよい。皮膜質量に対するジクロフェナクまたはその塩の質量%としては、約1～20%が好ましく、より好ましくは5～15%、さらに好ましくは8～12%である。皮膜を多層にする場合、本剤の服用感やオルノプロスチルまたはジクロフェナクまたはその塩の安定性を考慮して、例えば、ジクロフェナクまたはその塩を主に含有する皮
- 15   膜層以外の皮膜層において、その皮膜層質量に対するジクロフェナクまたはその塩の質量%は、好ましくは0から5%であり、より好ましくは0から1%である。

- ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜で（B）を被覆してなる軟カプセル剤は公知の方法に準じて製造することができ、例えば打ち
- 20   抜き法（例えば、ロータリー法、平板法等）や滴下法（例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズル法等）などの連続式軟カプセル製造装置を用いて、（B）を上記皮膜に充填することにより行うことができる。

- 「オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜で（D）を被覆してなる軟
- 25   カプセル剤」において、オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜としては、例えばゼラチン皮膜にオルノプロスチルを混合したものが挙げられる。



ゼラチン皮膜はオルノプロスチルの安定性を損なわないものであればよく、例えばアルカリ処理ゼラチン、酸処理ゼラチン、酵素処理ゼラチン、化学修飾ゼラチン等が挙げられ、一種あるいは二種以上適宜配合して用いることができ、さらに必要に応じて1種または2種以上の可塑剤を適宜配合してもよい。

可塑剤としては、例えば濃グリセリン、グリセリン、ソルビトール、マルトース、グルコース、マルチトース、ショ糖、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類等が挙げられる。

ゼラチン、可塑剤の種類および配合比は目的とする軟カプセルの大きさ、形状等を考慮して適宜選択できる。また必要に応じて着色剤、防腐剤等を配合することができる。剤皮の厚さは軟カプセル剤が十分な強度を保持し、かつ投与した際に適当な時期に崩壊し、有効成分を放出できる厚さであればよく、ジクロフェナクまたはその塩とオルノプロスチルの分離能を更に高めるために、二層以上の多層になっていてもよい。

(D)としては、ジクロフェナクまたはその塩を油性溶液基剤に溶解または分散したものが好ましい。オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜で(D)を被覆してなる軟カプセル剤は公知の方法に準じて製造することができ、例えば打ち抜き法(例えば、ロータリー法、平板法等)や滴下法(例えば、二重ノズル法、三重ノズル法、四重ノズル法、五重ノズル法等)などの連続式軟カプセル製造装置を用いて、(D)を上記皮膜に充填することにより行うことができる。

「少なくとも1個以上の(A)および(D)を含有する1つの錠剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば(A)、(D)および1種または2種以上の添加剤(上記ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物における添加剤と同じ意味を表わす。)を例えば直接粉末圧

縮法、湿式顆粒圧縮法、乾式顆粒圧縮法等によって錠剤化することにより行うことができる。

「少なくとも1個以上の(A)および少なくとも1個以上の(C)を含有する1つの錠剤」は公知の方法に準じて製造することができ、例えば(A)、

- 5 (C) および1種または2種以上の添加剤(上記ジクロフェナクまたはその塩および添加剤からなる製剤組成物における添加剤と同じ意味を表わす。)を例えば直接粉末圧縮法、湿式顆粒圧縮法、乾式顆粒圧縮法等によって錠剤化することにより行うことができる。

- 本発明医薬組成物の有効成分であるジクロフェナクまたはその塩、および  
10 オルノプロスチルはともに、すでに上市されている薬物であり、公知の方法により製造することができる。

- ジクロフェナクまたはその塩の有効量(投与量)は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、例えば、通常成人一人あたり、1日量として、10mgから500mgが挙げられ、好ましくは10mg  
15 gから200mg、より好ましくは25mgから150mgである。ジクロフェナクまたはその塩を含有する製剤は1日1回または数回(例えば、2～4回であり、好ましくは3～4回)に分けて投与してもよい。好ましい投与方法としては経口投与である。

- オルノプロスチルの有効量(投与量)は年齢、体重、症状、治療効果、投  
20 与方法、処理時間等により異なるが、ジクロフェナクまたはその塩に対して、オルノプロスチルを生物学的触媒量投与すれば、ジクロフェナクまたはその塩の副作用を軽減できる。生物学的触媒量としては、例えば、0.1 $\mu$ gから200 $\mu$ gが挙げられ、好ましくは1 $\mu$ gから100 $\mu$ gであり、より好ましくは2.5 $\mu$ gから80 $\mu$ gであり、さらに好ましくは5 $\mu$ gから30 $\mu$ gである。  
25 る。オルノプロスチルを含有する製剤は1日1回または数回(例えば、2～4回であり、好ましくは3～4回)に分けて投与してもよい。好ましい投与

方法としては経口投与である。

もちろん、ジクロフェナクまたはその塩およびオルノプロスチルの投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 5      本発明の配合剤（分離型製剤）において、1 製剤中のジクロフェナクまたはその塩およびオルノプロスチルの含量の組み合わせとして好ましくは、ジクロフェナクまたはその塩 10 mg から 200 mg に対してオルノプロスチル 2.5  $\mu$  g から 80  $\mu$  g であり、より好ましくはジクロフェナクまたはその塩 25 mg から 150 mg に対してオルノプロスチル 5  $\mu$  g から 30  $\mu$  g であり、さらに好ましくはジクロフェナクまたはその塩 25 mg に対してオルノプロスチル 5  $\mu$  g である。本発明の配合剤（分離型製剤）は 1 日 1 回または数回に分けて投与してもよく、好ましくは 1 日 3 ～ 4 回投与するのが好ましい。投与時期はいつでも構わないが、好ましくは食後である。
- 10

- ジクロフェナクまたはその塩の 1 質量部に対するオルノプロスチルの質量比（生物学的触媒量）として好ましくは、10 万分の 1 から 1000 分の 1 であり、より好ましくは 5 万分の 1 から 2500 分の 1 であり、より好ましくは 2 万 5000 分の 1 から 5000 分の 1 である。
- 15

- 胃酸、ペプシン、胆汁酸などの内因性因子や H. ピロリ菌、エタノール等の外因性因子からの消化管粘膜障害を防御する PG は、主に COX-1 により生合成される PGI<sub>2</sub>（IP 受容体）と PGE<sub>2</sub>（EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub> 受容体）であり、これらの作用はサイトプロテクション作用とされている。NSAID 誘発消化器障害を抑制する PG 誘導体には、これらの PG 受容体に対する親和性が異なり、その作用特性も異なる。例えばオルノプロスチル活性体は、PG 受容体の中で、IP 受容体に対する親和性は非常に強く、EP<sub>1</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub> 受容体に対する親和性も強い。一方、ミソプロストール活性体は EP<sub>3</sub> および EP<sub>4</sub> 受容体への親和性は強いが、E
- 20
- 25

P1受容体への親和性は弱く、IP受容体に対する親和性はほとんどない。よって、ミソプロストールは酸分泌抑制活性は強いがサイトプロテクション作用は弱い。一方、オルノプロスチルは酸分泌抑制作用は弱い、サイトプロテクション作用は強力である。

- 5 本発明のPG誘導体の安定性を改善できる分離型製剤においては、ジクロフェナクまたはその塩の代わりに目的に応じて他のNSAID（例えば、アセメタシン、アスピリン、ロキソプロフェン、アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、選択的COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、メロキシカム等）等）を用いても構わず、またオルノプロスチルの代わり
- 10 の代わりに他のPG誘導体（例えば、ミソプロストール、エンプロスチル等）を用いても構わない。

#### 産業上の利用可能性

##### [医薬品への適応]

- 15 本発明の副作用軽減剤は、解熱、鎮痛、消炎効果等を有し、例えば、関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症、強直性脊椎炎、変形性脊椎症、間接周囲炎（例えば、肩関節周囲炎等）、頸肩腕症候群、腱髄炎、神経痛、関節痛、筋肉痛、腰痛、手術後・外傷後・抜歯後の痛み・炎症、捻挫痛、打撲痛、歯痛、頭痛、痛風の痛み、月経痛、月経困難症、後陣痛、骨盤内炎症、背盤
- 20 内炎症、膀胱炎、前眼部炎症および／または急性上気道炎（例えば、感冒、かぜ症候群、咽・喉頭炎等）等の治療および／または予防剤として用いることができる。

- また、本発明の副作用軽減剤（配合剤）はジクロフェナクまたはその塩の副作用（例えば、胃粘膜障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃部不快感等の消化
- 25 器障害、腎障害の増悪化等）を軽減できる。

##### [発明の効果]

本発明の副作用軽減剤は、生物学的触媒量のオルノプロスチルによってジクロフェナクまたはその塩の副作用（例えば、消化器障害、腎障害等）を軽減し、下痢、嘔吐等の副作用も極めて少ない。また、本発明の配合剤は分離型製剤であるため、オルノプロスチルの安定性を向上できる。

5

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例として、製剤例および実験例（薬理試験、製剤の溶出試験、血中動態試験、安定性試験）を示すが、これらは本発明をよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

10 各実施例中で用いた略号は、以下の意味を表わす。

D i = ジクロフェナクナトリウム、I n = インドメタシン、A c = アセメタシン、O U = オルノプロスチル、M I = ミソプロストール、G C = グリセロール。

15 製剤例 1 : 軟カプセル剤 - 1

トリカプリリン 528 g にモノステアリン酸グリセリン (MGS-B) 72 g を添加し、約 65℃ に加温して MGS-B を溶解した。冷却後、オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (60 mg / 300 g) 300 g を添加し、混合した。さらにジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイコロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180 μm (80 mesh) 篩で篩過した。篩過液を減圧脱泡して処方液を得た。

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリン、D-ソルビトール液からなる軟カプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行って、軟カプセル化することにより、下記処方の軟カプセル剤 (合計 7,200 カプセル) を製造した。

## 軟カプセル剤－１の処方

<u>処方液の成分</u>		量 (mg)
オルノプロスチル		0.005
ジクロフェナクナトリウム		25
モノステアリン酸グリセリン		6
トリカプリリン		69
<u>軟カプセル剤皮の成分</u>		
ゼラチン		50
濃グリセリン		5
D－ソルビトール液		15
合計		170

## 製剤例 2：軟カプセル剤－２

トリカプリリン 600 g にオルノプロスチル含有トリカプリリン溶液（60 mg / 300 g）300 g を添加し、混合した。さらにジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイコロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180  $\mu$ m（80 mesh）篩で篩過した。篩過液を減圧脱泡して処方液を得た。

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリン、D－ソルビトール液からなる軟カプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行って、軟カプセル化することにより、下記処方の軟カプセル剤（合計 7,200 カプセル）を製造した。

## 軟カプセル剤－２の処方

<u>処方液の成分</u>		量 (mg)
オルノプロスチル		0.005
ジクロフェナクナトリウム		25
トリカプリリン		75
<u>軟カプセル剤皮の成分</u>		
ゼラチン		50
濃グリセリン		5
D－ソルビトール液		15
合計		170

## 製剤例 3 : ゼラチン硬カプセル剤

トリカプリリン 540 g にオルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (200 mg / 200 g) 10 g を添加し、混合した。さらにジクロフェナクナトリウム 50 g を加え、攪拌機にて攪拌し、150  $\mu$ m (100 mesh) 篩で  
5 篩過した。

上記の処方液を 2 号ゼラチン硬カプセルに常法により充填し、シール、乾燥を行うことにより、下記処方の硬カプセル剤 (合計 1,200 カプセル) を製造した。

## ゼラチン硬カプセル剤の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	275
合計	300

10

## 製剤例 4 : HPMC 硬カプセル剤-1

2 号ゼラチン硬カプセルの代わりに 2 号 HPMC 硬カプセルを用いて製剤例 3 と同様の操作を行うことにより、下記処方の HPMC 硬カプセル剤 (合計 1,200 カプセル) を製造した。

## HPMC 硬カプセル剤-1 の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	275
合計	300

15

## 製剤例 5 : HPMC 硬カプセル剤-2

トリカプリリン 523.5 g に硬化油 16.5 g を添加し、約 90℃ に加温して硬化油を溶解した。冷却後、オルノプロスチル含有トリカプリリン溶液 (200 mg / 200 g) 10 g を添加し、混合した。さらにジクロフェナクナトリウム 50 g を加え、攪拌機にて攪拌し、150 μm (100 mesh) 篩で篩過した。

上記の処方液を 2 号 HPMC 硬カプセルに常法により充填し、シール、乾燥を行うことにより、下記処方の硬カプセル剤 (合計 1,200 カプセル) を製造した。

#### HPMC 硬カプセル剤 - 2 の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
硬化油	8.25
トリカプリリン	266.75
合計	300

#### 製剤例 6 : HPMC 硬カプセル剤 - 3

2 号ゼラチン硬カプセルの代わりに 2 号 HPMC 硬カプセルを用いて製剤例 3 と同様の操作を行うことにより、下記処方の HPMC 硬カプセル剤 (合計 1,200 カプセル) を製造した。

#### HPMC 硬カプセル剤 - 3 の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	50
トリカプリリン	250
合計	300



## 製剤例 7 : HPMC 硬カプセル剤 - 4

2 号ゼラチン硬カプセルの代わりに 2 号 HPMC 硬カプセルを用いて製剤例 3 と同様の操作を行うことにより、下記処方 of HPMC 硬カプセル剤 (合計 1,200 カプセル) を製造した。

## HPMC 硬カプセル剤 - 4 の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
ジクロフェナクナトリウム	25
トリカプリリン	255
合計	280.005

5

## 製剤例 8 : 分離型製剤 - 1

## 1) オルノプロスチル含有シームレスカプセル剤 (組成物 1) の製造

オルノプロスチル 50 mg をトリカプリリン 83.3 g 中に溶解し、ゼラチン 54 g と濃グリセリン 6 g からなる剤皮を用いて常法により、外径 3 mm のシームレスカプセル (合計 5,000 カプセル) を調製した。

## 2) ジクロフェナクナトリウムの顆粒剤 (組成物 2) の製造

ジクロフェナクナトリウム 25 g およびラクトース 44 g、トウモロコシデンプン 22 g、アビセル 45 g、コリドン 254 g を常法により造粒乾燥整粒し、平均粒子径 420  $\mu$ m の顆粒を得た。

## 3) ゼラチン硬カプセル剤の製造

上記のシームレスカプセル (組成物 1) 1 個およびジクロフェナクの顆粒剤 (組成物 2) 140 mg を常法により 4 号ゼラチン硬カプセルに充填することで下記処方のゼラチン硬カプセル剤 (合計 500 カプセル) を製造した。

## 分離型製剤－１（ゼラチン硬カプセル剤）の処方

<u>シームレスカプセル</u>	
<u>処方液の成分</u>	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	8.33
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	5
濃グリセリン	0.56
<u>顆粒剤の処方</u>	
ジクロフェナクナトリウム	25
ラクトース	44
トウモロコシデンプン	22
アビセル	45
コリドン 25	4
合計	153.895

## 製剤例 9：分離型製剤－２

## １）ジクロフェナクナトリウム含有軟カプセル剤（組成物１）の製造

- 5 中鎖脂肪酸トリグセリド（MCT）900 g にジクロフェナクナトリウム 300 g を加え攪拌し、マイコロイダーを用いて継子を粉碎したのち 180  $\mu$ m（80 mesh）篩で篩過した。篩過液を減圧脱泡して処方液を得た。

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリンからなる軟カプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行い軟カプセル化することにより 1 カプセル

- 10 当たり 12.5mg のジクロフェナクナトリウムを含有する外径 5.5mm の round 型軟カプセル剤（合計 14,400 カプセル）を製造した。

## ２）オルノプロスチル含有液（組成物２）の製造

トリカプリリン 500 g にオルノプロスチル 50mg を添加して混合することにより、オルノプロスチル含有液を得た。

## 15 ３）HPMC 硬カプセル剤の製造

上記の軟カプセル剤（組成物１）２個およびオルノプロスチル含有液（組成物２）50mg を 4 号 HPMC 硬カプセルに常法により充填し、シール、

乾燥を行うことにより、下記処方のHPMC硬カプセル剤（合計2,000 カプセル）を製造した。

分離型製剤－2（HPMC硬カプセル剤）の処方

<u>ジクロフェナク含有軟カプセル剤</u>	
<u>処方液の成分</u>	量 (mg)
ジクロフェナクナトリウム	12.5 x 2
MCT	37.5 x 2
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	35.4 x 2
濃グリセリン	8.15 x 2
<u>オルノプロスチル含有液処方</u>	
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	50
合計	237.105

5 製剤例10：分離型製剤－3

1) オルノプロスチル含有軟カプセル剤の製造

- トリカプリリン500 gにオルノプロスチルを50 mg添加し、混合して処方液を得た。上記の処方液をゼラチン、濃グリセリンからなる軟カプセル皮膜を用いて常法により充填、成形、乾燥を行って、軟カプセル化することにより、1カプセル当りオルノプロスチルを5  $\mu$  g含有する外径 5.5mmの round 型軟カプセル剤（合計 8,000 カプセル）を製造した。

上記の軟カプセル剤1個および製剤例9で製造したジクロフェナクナトリウム含有軟カプセル剤2個を常法により、2号ゼラチン硬カプセルに充填して、下記処方のゼラチン硬カプセル剤（合計2,000 カプセル）を製造した。

## 分離型製剤－３（ゼラチン硬カプセル剤）の処方

<u>オルノプロスチル含有軟カプセル剤</u>	
<u>処方液の成分</u>	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	50
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	35.4
濃グリセリン	8.2
<u>ジクロフェナク含有軟カプセル剤</u>	
<u>処方液の成分</u>	
ジクロフェナクナトリウム	12.5 x 2
MCT	37.5 x 2
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	35.4 x 2
グリセリン	8.15 x 2
合計	280.705

## 製剤例 11：分離型製剤－４

## 1) オルノプロスチル含有液の製造

- 5     トリカプリリン 950 g にオルノプロスチルを 19 mg 添加して混合することにより、オルノプロスチル含有液を得た。

上記の処方液をゼラチン、濃グリセリンおよびジクロフェナクナトリウムを含有する軟カプセル皮膜を用いて、常法により充填、成形、乾燥を行って軟カプセル化することにより、下記処方の oblong 型（短径 6.7mm、長径 19.4

- 10   mm）軟カプセル剤（合計 1,200 カプセル）を製造した。

## 分離型製剤－４（軟カプセル剤）の処方

処方液の成分	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	300
軟カプセル剤皮の成分	
ゼラチン	185
濃グリセリン	55
ジクロフェナクナトリウム	25
合計	565.005

## 製剤例 12：分離型製剤－５

## １）オルノプロスチル含有シームレスカプセル（組成物１）の製造

- ５     オルノプロスチル 50 mg をトリカプリリン 250 g 中に溶解し、ゼラチン 54 g と濃グリセリン 6 g からなる剤皮を用いて常法により、外径 1 mm のシームレスカプセル（合計 100 g；1 カプセル重量約 0.83 mg）を調製した。

## ２）ジクロフェナクナトリウムの顆粒剤（組成物２）の製造

- 10     ジクロフェナクナトリウム 25 g およびラクトース 44 g、トウモロコシデンプン 22 g、アビセル 45 g、コリドン 254 g を常法により造粒乾燥整粒し、平均粒子径 420  $\mu$ m の顆粒を得た。

## ３）錠剤の製造

- 15     上記のシームレスカプセル（組成物１）30.6 mg とラクトース 35 mg、トウモロコシデンプン 15 mg、ステアリン酸マグネシウム 0.3 mg を混合し、打錠することにより、一錠中に 0.005 mg のオルノプロスチルを含有する核錠 1000 錠を得た。別に外殻用のジクロフェナクナトリウムの顆粒剤（組成物２）100 g とステアリン酸マグネシウム 0.71 g を混合して外殻用造粒末とした。核錠の周囲に外殻用造粒末を核錠 1 錠当りに 141 mg 充填して打錠し、外
- 20     径 7 mm の有核錠剤（合計 500 錠）を得た。

## 分離型製剤－５（有核錠剤）の処方

<u>核錠用</u>	
<u>シームレスカプセル</u>	量 (mg)
<u>処方液の成分</u>	
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	25.0
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	5
濃グリセリン	0.56
<u>核錠用添加剤</u>	
ラクトース	35
トウモロコシデンプン	15
ステアリン酸マグネシウム	0.3
<u>外核用</u>	
<u>顆粒剤</u>	
ジクロフェナクナトリウム	25
ラクトース	44
トウモロコシデンプン	22
アビセル	45
コリドン 25	4
<u>外核用添加剤</u>	
ステアリン酸マグネシウム	1
合計	221.865

## 製剤例 13：分離型製剤－6

- 製剤例 12 で製造したシームレスカプセル（組成物 1）30.6m g および製剤
- 5 例 12 で製造したジクロフェナクナトリウムの顆粒剤（組成物 2）140m g を常法により 4 号ゼラチン硬カプセルに充填することで下記処方のゼラチン硬カプセル剤（合計 500 カプセル）を製造した。

## 分離型製剤－ 6（ゼラチン硬カプセル剤）の処方

<u>シームレスカプセル</u>	
<u>処方液の成分</u>	量 (mg)
オルノプロスチル	0.005
トリカプリリン	25.0
<u>カプセル剤皮の成分</u>	
ゼラチン	5
濃グリセリン	0.56
<u>顆粒剤の処方</u>	
ジクロフェナクナトリウム	25
ラクトース	44
トウモロコシデンプン	22
アビセル	45
コリドン 25	4
合計	170.565

## 実験例 1：NSAID 誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルの効果

## (1) NSAID 誘発胃潰瘍に対する効果（非炎症モデル）

- 5 自由摂水下で 16～24 時間絶食させた Lew/Crj 系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検体液（各 NSAID 懸濁液投与直前に、OU 非含有溶液または OU 溶液を投与（それぞれ、OU 非含有溶液投与群、OU 溶液投与群と呼ぶ。））を経口投与し、4 時間後に頸椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。なお、胃粘
- 10 膜障害の観察を容易にするために、検体液投与 3 時間 30 分後に 4% ブリーリアント・ブルー 6B (brilliant blue 6B) 生理食塩液を尾静脈より 0.5ml 注入した。摘出した胃は、内部に生理食塩液を充填し、さらにそれを 10% 中性緩衝ホルマリンに浸して固定した。固定後、大彎に沿って切開し、生理食塩液中で軽く洗浄後、潰瘍発生の有無の観察および潰瘍の長さを測定した。
- 15 潰瘍抑制率（OU 非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対する OU 溶液投与群の潰瘍の長さの比率）を算出した。なお、検体液の調整には以下の媒体を用いた。

- ・各NSAID懸濁液：0.5%メチルセルロース懸濁液、
- ・OU非含有溶液またはOU溶液：0.5%エタノール含有リン酸緩衝液（pH 7.4）。

NSAID投与量設定のための予備試験（検体液として、各NSAID懸濁液のみを投与した。）の結果、各NSAID投与群同士で同程度の潰瘍を誘発させる投与量として、DiおよびAcは30mg/kg、Inは20mg/kgであったので、本試験および以後の試験ではこれらの投与量を用いた。

- （2）炎症モデルにおける鎮痛効果、NSAID誘発胃潰瘍に対する効果
- 10 Lew/Crj系雄性ラットの体重測定後、エーテル麻酔下にて左側後肢足蹠皮内に流動パラフィンに懸濁せしめたマイコバクテリウム・ブチリカム（*Mycobacterium Butyricum*）0.1ml/匹を投与し、起炎した。なお、この日を起炎処置1日とした。起炎処置21日に体重を測定後、右側後肢足首関節を4～5秒間隔で5回屈曲、伸展刺激し、5回とも啼鳴反応を示すラット
- 15 を選び各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。なお、測定前日より自由摂水下で16～24時間絶食した。検体液（各NSAID懸濁液投与直前に、OU非含有溶液またはOU溶液を投与）を経口投与し、投与後1時間より4時間まで1時間間隔で啼鳴反応を観察した。各測定時に、上記と同様の刺激を加え、5回の試行のうち5回とも啼鳴を発しなかった場合を啼
- 20 鳴反応陰性と判定した。検体液投与後の4回の判定で1回以上啼鳴反応陰性であったラットを鎮痛効果有りとし、有効率（鎮痛効果のあった動物数/実験動物数）を算出した。また（1）と同様にして、潰瘍抑制率を算出した。

（1）および（2）の測定結果を表1に示す。



表1：NSAIDおよびOU同時投与における抗潰瘍効果、鎮痛効果  
(ラット経口投与、非炎症モデルおよび炎症モデル)

薬物 (投与量)	(1) 非炎症モデル		(2) 起炎モデル	
	潰瘍抑制率 (%)	潰瘍抑制率 (%)	鎮痛効果有効率 (例数)	
発明 Di (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	67.30	45.20	8/10	
比較1 In (20 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	15.80	29.40	5/10	
比較2 Ac (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	37.70	0	8/10	

表1から、Di + OU投与群 (発明) の組み合わせは、In + OU投与群 (比較1)、Ac + OU投与群 (比較2) の組み合わせと比べて、鎮痛効果 (主作用) および潰瘍抑制効果 (副作用軽減作用) とともに強力で最適の組み合わせであることがわかる。

また、各々のNSAIDにおける鎮痛効果有効率は、OU投与群およびOU非投与群において同等であり、OU投与はNSAIDの鎮痛効果に影響を与えなかった。

#### 10 実験例2：ジクロフェナクナトリウム誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルまたはミソプロストールの抑制効果の比較

自由摂水下で16～24時間絶食させたLew/Crj系雄性ラットの体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。検体液 (Diの30mg/kg懸濁液投与直前に、OU非含有溶液またはOU溶液、  
15 またはMI非含有溶液またはMI溶液を投与) を経口投与し、4時間後に頸椎脱臼によりラットを致死せしめ、胃を摘出した。以下、実験例1に従って、潰瘍抑制率 (各PG (OU、MI) 非含有溶液投与群の潰瘍の長さに対する各PG (OU、MI) 溶液投与群の潰瘍の長さの比率) を算出した。なお、検体液の調整には以下の媒体を用いた。結果を表2に示す。

- 20 ・Di懸濁液：0.5%メチルセルロース懸濁液、
- ・各PG (OU、MI) 非含有溶液またはOUおよびMI溶液：0.5%エタノール

ール含有リン酸緩衝液（pH7.4）。

表2：ジクロフェナクナトリウム誘発胃潰瘍に対するオルノプロスチルおよびミソプロストールの抑制効果

薬物（投与量）	潰瘍抑制率（％）
発明 Di (30 mg/kg) + OU (3 µg/kg)	67.3
比較 Di (30 mg/kg) + MI (30 µg/kg)	56.0

表2から、ジクロフェナクナトリウム誘発胃潰瘍に対して、オルノプロスチルはミソプロストールに比し10倍以上の抗潰瘍活性を示した。

5

実験例3：下痢誘発作用（ラット、経口投与）

下痢誘発作用は、オルノプロスチルおよびミソプロストールではそれぞれ、  
400 µg/kg（0例／5例）以上、および50、100 µg/kg（各  
0例／5例、1例／5例）であり、安全域（最大無毒性量）ではオルノプロ  
10 スチルはミソプロストールと比べて8倍以上である（括弧内の数値は下痢誘  
発動物数／実験動物数を意味する）。

よって、Di + OU投与群は、Di + MI投与分に比し、有用性において  
80倍以上優れていた。

15 以上の実験1～3の結果から、NSAIDとPGとの組み合わせとして、  
DiとOUの組み合わせが最適であることがわかる。

実験例4：ジクロフェナクナトリウムとオルノプロスチルの投与時期と抗潰瘍効果

20 オルノプロスチル溶液の投与時期を、ジクロフェナクナトリウム懸濁液投  
与前、ジクロフェナクナトリウム懸濁液投与と同時（直前投与）、ジクロフ  
ェナクナトリウム懸濁液投与後とした場合における潰瘍抑制効果（潰瘍発生

率＝潰瘍発生動物数／実験動物数、および潰瘍抑制率）を測定した。結果を表 3 に示す。

表 3：オルノプロステルの投与時期とジクロフェナクナトリウム誘発胃潰瘍に対する抑制効果の関係（ラット経口投与）

OUの 投与時期	潰瘍発生率 (例数)	潰瘍抑制率 (%)	抗潰瘍係数*
Di投与の60分前	7/8	85.1	97.3
Di投与の30分前	7/8	49.2	56.2
Di投与の10分前	5/8	78.2	125.1
Di投与の5分前	6/8	75.7	100.9
Di投与の0分前	7/8	76.0	86.9
Di投与の5分後	7/8	6.2	7.1
Di投与の10分後	8/8	28.8	28.8
Di投与の30分後	7/8	14.1	16.1
Di投与の60分後	6/8	3.1	4.1

\*：抗潰瘍係数＝潰瘍抑制率／潰瘍発生率

- 潰瘍抑制効果は、OUの投与時期としてDiと同時にDiの投与前、  
 5 特にDiの投与10分前から5分前（抗潰瘍係数を指標にした）が効果的であつたが、後投与では効果が減弱した。

- 実験例 5：本発明製剤の消炎効果（ジクロフェナクナトリウムの血中濃度）  
 自由摂水下で固形飼料（DS-5（商品名）；オリエンタル酵母工業（株）、  
 10 200g／回／日）で飼育した雌性ビーグル犬（10～15ヶ月齢、総数5  
 匹）に、後述するDi含有製剤検体（Diの投与量として75mgに相当する  
 個数）を給餌1時間後に、強制的に経口投与した。さらにその直後に胃カ  
 テーテルにより、水（10ml）を強制的に経口投与した。検体の投与前、  
 投与0.5、1、2、3、4、6および24時間後に、橈側皮静脈から血液を採  
 15 取した。採取した血液を遠心分離（4℃、3000rpm、15分）して、血漿を得

た。得られた血漿についてD i の濃度を測定した。

さらに、同様の実験操作を1週間毎に、D i 含有製剤検体（下記参照）を替えて、各実験動物で2回（合計で3回）行った。測定したD i の血中濃度推移から、 $C_{max}$ （最大血中濃度）、 $T_{max}$ （投与開始から、最大血中濃度に到達するまでの時間）、AUC（曲線下面積）（平均値）を算出した。結果を表4に示す。

D i 含有製剤検体

- ・製造例1で製造した製剤：D i +OU配合剤（D i（25mg）+OU（5μg）の配合剤）
- 10 ・比較製剤1：D i 単独製剤（ボルタレン錠（商品名）、D i（25mg）の単独製剤）
- ・比較製剤2：D i +MI配合剤（アースロテック錠（商品名）、D i（75mg）+MI（200μg）の配合剤）

表4：本発明製剤の消炎効果  
（ジクロフェナクナトリウムの血中濃度）（n=5）

投与製剤（投与数量）	$C_{max}$ (μg/ml)	$T_{max}$ (hr)	AUC (μg・hr/ml)
製造例1で製造した製剤（3カプセル）	14.0	1.5	52.8
比較製剤1（3錠）	11.2	5.8	52.6
比較製剤2（1錠）	6.7	19.4	21.1

- 15 表4より、本発明製剤は、比較製剤1、2に対して、同等以上の $C_{max}$ を有しており、同等以上の効果（解熱、鎮痛、消炎）を有することが十分予測される。さらに、本発明製剤は、比較製剤1、2に対して、 $T_{max}$ が早いことから、速効性を有していることが予測される。また、AUCにおいて、本発明製剤は、比較製剤1とほぼ同等であることがわかった。

以上のことから本発明のジクロフェナクナトリウムとオルノプロスチルの配合剤は、市販のジクロフェナクナトリウム単独製剤や、市販のジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの配合剤と同等またはそれ以上の効果（解熱、鎮痛、消炎効果）と速効性を有していることがわかる。

5

#### 実験例6：腎障害に対するオルノプロスチルの効果

S P F / C r j 系雄性ラット（9週齢）の体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした。給餌下で、48時間（±2時間）絶水したラットに50%グリセロール（媒体：生理食塩液）（10ml/kg）を皮下投与し、その48時間後にエーテル麻酔下で頸静脈より血液約1.5mlを採取する。オルノプロスチル（媒体：1%無水エタノール含有0.4% Tween80溶液）は、グリセロール投与直前に経口投与する。グリセロール投与2時間後に給水した。採取した血液を遠心分離（約4℃、3000rpm、15分）して血清を得た。得られた血清について、尿素窒素（UNと略する。）（ウレアーゼ・GIDH法）およびクレアチニン（CREと略する。）（クレアチニナーゼ・F-DAOS法）を生化学自動分析装置（AU400（商品名）、オリンパス光学工業株式会社）にて測定した。結果を表5に示す。

表5：オルノプロスチルの腎障害誘発抑制効果

試験群	投与量	UN (mg/dL)	CRE (mg/dL)
正常対照	媒体*（皮下）+ 媒体**	18.8	0.19
起炎対照	GC（皮下）+ 媒体**	163.7	2.74
発明	GC（皮下）+ OU (3 µg)	89.7	1.38
	GC（皮下）+ OU (10 µg)	79.9	1.03

\*：生理食塩液、 \*\*：1%エタノール含有0.4%Tween80溶液

- 表 5 より、オルノプロスチルは虚血性腎不全モデルであるグリセロール誘発腎障害（血清中の UN 値、CRE 値の上昇）を有意に抑制しており、腎障害に有効であることがわかる。また、その投与量は実験例 1 で示した NSAID に伴う胃潰瘍抑制効果を示す投与量と同量である。従って、オルノプロスチルとジクロフェナクナトリウムの配合剤は、ジクロフェナクの有する腎障害の増悪化を軽減できることが予測できる。なお、腎障害抑制作用は、酸分泌抑制剤および／または防御因子増強剤では認められない効果である。

#### 実験例 7：製造時のオルノプロスチル安定性に対する剤形の影響

- 10 製剤例 2～5 について、製剤製造時におけるオルノプロスチルの分解生成物（11-デオキシ- $\Delta^{10}$ 体：17S, 20-ジメチル-6-オキソプロスタグランジン A 1 メチルエステル）の生成率を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で分析した。
- 分解物の生成率は、オルノプロスチルと分解物の和を 100 として算出した。
- 15 分析結果を表 6 に示す。

表 6：オルノプロスチル分解物生成率（%）

	製剤例 2	製剤例 3	製剤例 4	製剤例 5
製造直後	19.4	0.0	0.0	0.5

製剤例 2 で示す軟カプセル剤は、製造直後に約 20% の分解生成率を示したのに対し、製剤例 3～5 の硬カプセル剤は、ほとんど 11-デオキシ- $\Delta^{10}$ 体が生成されなかった。

20

#### 実験例 8：保存時のオルノプロスチル安定性に対するカプセル材質の影響

製剤例 3 から 5 について、製剤をガラスビンに詰め、その詰めたガラスビ

ンを60℃の安定性試験装置に保存した。2週、4週の時間間隔で試料を採取し、分解生成物(11-デオキシ- $\Delta^1$ 体)の生成率をHPLCで分析した。分析用のサンプルの調製ならびにHPLCの条件は、実験例7と同様に行った。分析結果を表7に示す。

表7：オルノプロスチル分解物生成率(%)

		製剤例3	製剤例4	製剤例5
経時的安定性	60℃、2週	0.0	0.0	0.3
	60℃、4週	41.8	0.5	1.9

5

製剤例3で示すゼラチン硬カプセルは、60℃/4週において約40%の分解生成率が認められたのに対し、製剤例4、製剤例5で示すHPMC硬カプセルは、ほとんど11-デオキシ- $\Delta^1$ 体が生成されなかった。

#### 10 実験例9：分離型製剤におけるオルノプロスチルの安定性

製剤例8を分離型製剤の代表例として、分離型製剤におけるオルノプロスチルの経時的な安定性を混合型製剤(製剤例4)と比較評価した。分解生成物の生成率は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用し、オルノプロスチルの分解物(8-イソ体：17S, 20-ジメチルー6-オキソ-8-  
 15 イソプロスタグランジンE1メチルエステル；11-デオキシ- $\Delta^1$ 体：17S, 20-ジメチルー6-オキソ-プロスタグランジンA1メチルエステル)の分析を行った。

分解物の生成率は、オルノプロスチルと分解物の和を100として算出した。分析結果を表8に示す。

表8：8-イソ体、11-デオキシ体の60℃における分解生成率（％）

製剤例4			製剤例8		
日数	8-イソ体	11-デオキシ体	日数	8-イソ体	11-デオキシ体
2 日	7.4	0.0	—	—	—
5 日	12.4	0.0	7 日	0.0	0.0
12 日	16.5	0.0	14 日	0.0	0.0
27 日	18.0	0.0	28 日	0.0	0.0

製剤例4で示す混合型製剤は、60℃で経時的に分解物である8-イソ体が生成したのに対し、製剤例8の分離型製剤は、8-イソ体および11-デオキシ体の生成が認められず極めて安定であった。

5

実験例10：本発明製剤の副作用（胃および小腸潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

自由摂水下で飼育した雄ビーグル犬（14～19ヶ月齢）の体重を測定後、各群の体重の平均がほぼ均一になるように群分けした（各群6～8匹）。D  
 10 i含有製剤検体（Diの投与量として225mgに相当する個数）を、実験動物に強制的に経口投与した。投与後6時間までに一般状態（嘔吐および下痢）を観察した。

投与翌日に4%プリリアントブルー（20ml）を静脈内投与し、2時間以上放置後、ビーグル犬にペントバルビタールナトリウム（25mg/kg）  
 15 を静脈内投与し、麻酔下で頸動脈にカニューレを挿入し、放血致死させた。胃を取り出した。胃は胃粘膜が観察できるように切り開いた後、潰瘍発生部位をカウントし、各潰瘍の長径と短径をノギスで計測し、潰瘍面積（mm<sup>2</sup>）を求めた。また、比較例としてボルタレン錠およびアースロテック錠を用いた。



投与6時間までの嘔吐または下痢の発現の有無、および投与1日後の潰瘍の発生率について、以下の表9に示す。

#### Di含有製剤検体

- ・製造例7で製造した製剤：Di + OU配合剤（Di（25mg）+OU（5  
5  $\mu$ g）の配合剤）
- ・比較製剤1：Di単独製剤（ボルタレン錠（商品名）、Di（25mg）の単独製剤）
- ・比較製剤2：Di + MI配合剤（アースロテック錠（商品名）、Di（75mg）+MI（200 $\mu$ g）の配合剤）

表9：本発明製剤の副作用（胃潰瘍、下痢、嘔吐）軽減効果

投与製剤（投与数量）	嘔吐または下痢の発生数	胃粘膜潰瘍個数	胃粘膜潰瘍面積(mm <sup>2</sup> )
製造例7で製造した製剤（9カプセル）	1/6	11.3 $\pm$ 3.9 <sup>#</sup>	40.16 $\pm$ 10.40 <sup>#</sup>
比較製剤1（9錠）	0/8	46.4 $\pm$ 9.2	144.14 $\pm$ 21.40
比較製剤2（3錠）	4/6 <sup>*</sup>	87.5 $\pm$ 40.8	353.68 $\pm$ 132.70

\*p<0.05 vs 比較製剤1（9錠）（Fisher検定）

10 #p<0.05 vs 比較製剤1（9錠）（ノンパラメトリックDunnett多重比較検定）

製造例7で製造した製剤では、胃粘膜潰瘍の程度を胃粘膜潰瘍個数および胃粘膜潰瘍面積で比較した場合、比較製剤1と比較して製造例7で製造した製剤では共に有意な減少が見られた。しかし、比較製剤2は比較製剤1に比  
15 製造例7で製造した製剤および比較製剤1においてはいずれも認められなかったが、比較製剤2においては6例中1例に小腸潰瘍が認められた。

比較製剤1では投与日において全例に嘔吐または下痢の発現は見られなかったが、比較製剤2では6例中4例に嘔吐または下痢が見られ、比較製剤1

とはこれらの発症において有意差が認められた。一方、製造例 7 で製造した製剤は 6 例中 1 例に下痢が見られたのみであった。

各製剤におけるジクロフェナク血中濃度を測定し、比較検討した。その結果、製造例 7 で製造した製剤では、比較製剤 1 に比較し、ジクロフェナクナトリウムの血中発現が早く、 $T_{max}$  値も同様に早い傾向を示したが、 $C_{max}$  および AUC は比較製剤 1 とほぼ同程度の値を示した。一方、比較製剤 2 では、比較製剤 1 と比較してジクロフェナクナトリウムの血中発現が遅れたが、 $C_{max}$  および AUC が比較製剤 1 とほぼ同程度の値を示した。

#### 10 実験例 11：本発明製剤の溶出試験

製剤例 8 で製造した製剤の有効成分（オルノプロスチルおよびジクロフェナクナトリウム）の溶出試験を以下の条件で行った。

装置：日本薬局方一般試験法溶出試験法第 2 法（パドル法）、

試験液量：900 ml、

15 温度：37 ± 0.5℃、

回転数：50 rpm、

試験液：日本薬局方崩壊試験第 1 液（pH1.2）。

溶出試験開始後、規定時間毎に溶出液 20 ml をとり、直ちに 37℃ に加温した同容量の試験液を補った。溶出液は孔径 0.5 μm 以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液 10 ml を除いた次のろ液を試料溶液とした。

20

ジクロフェナクナトリウムの測定は、紫外可視吸光度測定法により行い、オルノプロスチルの測定は、液体クロマトグラフ法により行った。その結果、オルノプロスチルの溶出性は、ジクロフェナクナトリウムより速いことが確認された。

25

## 請 求 の 範 囲

1. オルノプロスチルを有効成分として含有することを特徴とするジクロフェナクまたはその塩の副作用軽減剤。

5

2. 副作用が消化器障害である請求の範囲 1 記載の副作用軽減剤。

3. オルノプロスチルの有効量およびジクロフェナクまたはその塩の有効量を含有する配合剤である請求の範囲 1 記載の副作用軽減剤。

10

4. オルノプロスチルの有効量が生物学的触媒量である請求の範囲 3 記載の副作用軽減剤。

5. オルノプロスチルの生物学的触媒量がジクロフェナクまたはその塩の  
15 1 質量部に対して、10 万分の 1 から 1000 分の 1 である請求の範囲 4 記載の副作用軽減剤。

6. ジクロフェナクナトリウムを約 25 mg 含有し、かつオルノプロスチルを約 5  $\mu$ g 含有する請求の範囲 3 記載の副作用軽減剤。

20

7. 少なくとも 1 個以上の、オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤 (A)、およびジクロフェナクまたはその塩および賦形剤からなる製剤組成物 (D-1) を含有する 1 つの固形剤である請求の範囲 3 記載の副作用軽減剤。

25

8. 固形剤が硬カプセル剤である請求の範囲 7 記載の副作用軽減剤。

9. 小型軟カプセル剤 (A) 100質量%に対して、油性溶液基剤を40～95質量%含有し、製剤組成物 (D-1) 100質量%に対して賦形剤を20～95質量%含有する請求の範囲8記載の副作用軽減剤。

5

10. 小型軟カプセル剤 (A) の数が1から400個である請求の範囲8記載の副作用軽減剤。

11. 小型軟カプセル剤 (A) の数が1または2個である請求の範囲8記載の副作用軽減剤。

10

12. 小型軟カプセル剤 (A) の外径が0.1mmから2mmである請求の範囲10記載の副作用軽減剤。

13. 小型軟カプセル剤 (A) の外径が2mmから6mmである請求の範囲11記載の副作用軽減剤。

15

14. 油性溶液基剤が中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求の範囲7記載の副作用軽減剤。

20

15. 中鎖脂肪酸トリグリセリドがトリカプリリンである請求の範囲14記載の副作用軽減剤。

16. 賦形剤が糖類、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースから選  
25 択される1種または2種以上である請求の範囲7記載の副作用軽減剤。

17. 製剤組成物（D-1）が顆粒剤である請求の範囲7記載の副作用軽減剤。
18. 顆粒剤の平均粒子径が約200  $\mu\text{m}$ ～600  $\mu\text{m}$ である請求の範囲5 17記載の副作用軽減剤。
19. 固形剤が錠剤である請求の範囲7記載の副作用軽減剤。
20. 少なくとも1個以上の、オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤（A）、および少なくとも1個以上の、ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤（C）を含有する1つの固形剤である請求の範囲3記載の副作用軽減剤。
21. 固形剤が硬カプセル剤である請求の範囲20記載の副作用軽減剤。
22. 軟カプセル剤（A）に含まれる油性溶液基剤がトリカプリリンであり、軟カプセル剤（C）に含まれる油性溶液基剤が中鎖脂肪酸トリグリセリドである請求の範囲20記載の副作用軽減剤。
23. 固形剤が錠剤である請求の範囲20記載の副作用軽減剤。
24. オルノプロスチルおよび油性溶液基剤からなる製剤組成物（B）、および少なくとも1個以上の、ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤（C）を含有する1つの固形剤である請求の範囲3記載の副作用軽減剤。

25. 固形剤が硬カプセル剤である請求の範囲24記載の副作用軽減剤。
26. 固形剤が軟カプセル剤である請求の範囲24記載の副作用軽減剤。
- 5 27. 少なくとも1個以上の、オルノプロスチルおよび油性溶液基剤を含む有する小型軟カプセル剤(A)、およびジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤からなる製剤組成物(D-2)を含有する1つの固形剤である請求の範囲3記載の副作用軽減剤。
- 10 28. 固形剤が軟カプセル剤である請求の範囲27記載の副作用軽減剤。
29. 固形剤が硬カプセル剤である請求の範囲27記載の副作用軽減剤。
30. ジクロフェナクまたはその塩を含有する軟カプセル皮膜で、オルノ  
15 プロスチルおよび油性溶液基剤を含有する製剤組成物(B)を被覆してなる軟カプセル剤である請求の範囲3記載の副作用軽減剤。
31. オルノプロスチルを含有する軟カプセル皮膜で、ジクロフェナクまたはその塩および油性溶液基剤からなる製剤組成物(D-2)を被覆してな  
20 る軟カプセル剤である請求の範囲3記載の副作用軽減剤。
32. 少なくとも1個以上の、オルノプロスチルおよび40~90質量%の油性溶液基剤を含有する小型軟カプセル剤(A-1)、およびジクロフェナクまたはその塩および20~95質量%の賦形剤からなる製剤組成物(D  
25 -3)を含有する硬カプセル剤であって、ジクロフェナクまたはその塩の消化器障害を軽減するための硬カプセル副作用軽減剤。

33. 油性溶液基剤がトリカプリリンであって、賦形剤が糖類、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースから選択される1種または2種以上である請求の範囲32記載の硬カプセル副作用軽減剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/JP03/10562

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/5575, 9/48, 47/14, 47/38, A61P1/00, 13/12, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/5575, 9/48, 47/14, 47/38, A61P1/00, 13/12, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/066030 A1. (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 August, 2002 (29.08.02), Claims 4, 5, 21, 22 (Family: none)	1-33
X	ARES J.J. et al., Gastroprotective agents for the prevention of NSAID-induced gastropathy, Current Pharmaceutical Design, 1998, Vol.4, No.1, pages 17 to 36; especially left column of page 20	1-33
A	PALLER Mark S. et al., Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect, Kidney International, 1993, Vol.42, pages 1345 to 1354	1-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 november, 2003 (05.11.03)	Date of mailing of the international search report 18 November, 2003 (18.11.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/10562

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/03992 A1 (Loyola University of Chicago), 15 February, 1996 (15.02.96), & EP 767665 A1 & JP 10-503522 A	1-33
A	EP 1068867 A2 (SHERMAN BERNARD CHARLES), 17 January, 2001 (17.01.01), & JP 2001-39876 A	1-33

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/5575, 9/48, 47/14, 47/38,  
A61P1/00, 13/12, 29/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/196, 31/5575, 9/48, 47/14, 47/38,  
A61P1/00, 13/12, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/066030 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.08.29, 請求項4、5、21、22 (ファミリー なし)	1-33
X	ARES J. J. et al., Gastroprotective agents for the prevention of NSAID-induced gastropathy, Current Pharmaceutical Desig n, 1998, Vol.4, No.1, pp.17-36; especially left column of pa ge 20	1-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05.11.03

国際調査報告の発送日

18.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田名部 拓也 印

4P

9738

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	PALLER Mark S. et al., Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect, Kidney International, 1993, Vol.42, pp.1345-1354	1-33
A	WO 96/03992 A1 (Loyola University of Chicago) 1996.02.15 & EP 767665 A1 & JP 10-503522 A	1-33
A	EP 1068867 A2 (SHERMAN BERNARD CHARLES) 2001.01.17 & JP 2001-39876 A	1-33